

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Kévin LARA

Né le 23 juillet 1991 à l'Isle d'Espagnac (16)

**Evaluation de la variation du volume globulaire moyen pour le dépistage
ambulatoire précoce de l'anémie par carence martiale.**

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2022 devant un jury composé
de :

Président du Jury : Professeur Yves GRUEL, Hématologie-Transfusion, Faculté de Médecine
-Tours

Membres du Jury :

Docteur Christophe RUIZ, Médecine Générale, MCA, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Boris SAMKO, Médecine Générale, MCA, Faculté de Médecine - Tours

Directeur de thèse : Docteur Claire ESPANEL, Biologie Médicale – Saint-Aignan

**Co-directeur de thèse : Docteur Matthieu COULONGEAT, Médecine Gériatrique, CCA –
Faculté de Médecine- Tours**

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie

Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université

Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale

Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue

Pr Patrick VOUREH, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Philippe ROSSET

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – G. BODY – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive - réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive - réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....Médecine interne
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BINET Aurélien.....Chirurgie infantile
BISSON Arnaud.....Cardiologie (CHRO)
BRUNAULT Paul.....Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie
DENIS Frédéric.....Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....Hépatologie – gastroentérologie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie.....Immunologie

HOARAU Cyrille.....	Immunologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GUEGUINOUE Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
------------------------	-------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de
mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de
la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai
jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne
verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à
corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je
rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si
je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert
d'opprobre et méprisé de
mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Yves GRUEL,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger ce travail. Soyez assuré de tout mon respect.

Madame le Docteur Claire ESPANEL,

Je vous remercie de m'avoir fait confiance en acceptant de diriger cette thèse. Je suis chanceux d'avoir pu la réaliser à vos côtés. Merci pour votre temps et vos précieux conseils qui ont fortement aidé à l'élaboration de cette thèse. Je vous en suis très reconnaissant.

Monsieur le Docteur Matthieu COULONGEAT,

Je te remercie pour ton accompagnement en tant que co-directeur dans ce projet ainsi que l'aide précieuse que tu as apporté dans l'aboutissement final de cette thèse. Merci pour ta participation en tant que membre de ce jury. Je t'en suis très reconnaissant.

Monsieur le Docteur Christophe RUIZ,

Mes sincères remerciements pour ton soutien et pour avoir accepté au dernier moment d'être membre de mon jury. Merci pour les conseils apportés lors de mon internat ainsi que pour ta disponibilité.

Monsieur le Docteur Boris SAMKO,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et de juger ce travail. Merci pour votre soutien et votre réconfort lors de ma soutenance de mémoire. Soyez assuré de tout mon respect.

Monsieur le Docteur Pierre POUPIN,

Je te remercie pour l'aide apporté dans l'interprétation de mes résultats et la directive à suivre. Je t'en suis très reconnaissant.

REMERCIEMENTS

Merci à mes parents qui ont toujours été là pour me soutenir et m'encourager depuis ma plus tendre enfance.

Merci à mon frère Mimi qui a toujours été là pour moi. Celui qui m'a fait découvrir tant de choses et avec qui je n'ai à partager que de bons souvenirs.

Merci à mon frère Aymeric à qui je dois mes goûts en matière de films, de centres d'intérêts et d'avoir été un guide dans mon apprentissage. Merci Cécile pour tes encouragements et ton soutien sans faille. Merci de m'avoir donné deux magnifiques neveux Ambroise et Eugène.

Merci aux Thomas, toujours là pour moi, dans les bons comme dans les mauvais moments. Une amitié sans faille et indestructible, je ne me vois pas faire ma vie sans vous à mes côtés.

Merci à mon ami Florentin, mon cher voisin de l'avenue Mozart, avec qui j'ai passé toutes mes études. Nous nous sommes soutenus,entraidés, divertis. Merci pour tous ces fous rires, pour ces moments de folie dont tu es le seul à en avoir le secret. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Merci à Marine de nous avoir supportés durant toutes ces belles années.

Merci à la Team Poitevine, ne changez-pas vous êtes parfaits.

Merci à Team Chatix, sans qui mon internat aurait été très différent.

Merci à Emmanuel, mon cher ami de promotion, de m'avoir aidé dans l'analyse des données.

Merci au Docteur Sébastien Moreau d'avoir pris le temps de relire mon manuscrit et pour m'avoir donné de nouvelles pistes de réflexion.

Merci à Justine, pour ton immense soutien au quotidien, pour ton amour et tes fous rires. Merci pour la supervision de ma thèse et de m'avoir encouragé tout au long. A nos belles années à venir. Merci pour tout.

RÉSUMÉ

Contexte : En 2006, la prévalence de la carence martiale en France était de 15.6%. C'est un problème de santé publique majeur surtout que le diagnostic se fait bien souvent au stade d'anémie microcytaire ce qui nécessite un dépistage ambulatoire le plus précoce possible. L'étude concomitante du volume globulaire moyen (VGM) et de l'hémoglobine avant le diagnostic d'anémie ferriprive permettrait d'évaluer son intérêt comme marqueur prédictif.

Objectif : Comparer l'évolution du VGM et de l'hémoglobine au cours du temps avant l'apparition de l'anémie ferriprive.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle, descriptive et multicentrique sur des données biologiques recueillies par les laboratoires d'analyses médicales Bio Médi Qual Centre® (n=5). Les patients inclus avaient >50 ans avec un diagnostic confirmé d'anémie par carence martiale défini par : hémoglobine ≤ 10 g/dL, VGM ≤ 80 fL, ferritine < 30 $\mu\text{g/L}$ si patient < 75 ans et < 50 $\mu\text{g/L}$ si ≥ 75 ans et une CRP < 20 mg/L avec une antériorité d'au moins 2 explorations à plus de 3 mois d'intervalle. Les données ont été recueillies jusqu'à une antériorité de 24 mois avant les diagnostics.

Résultats : 148 patients remplissaient les critères d'inclusion. L'analyse des courbes de VGM et d'hémoglobine retrouve un infléchissement à partir de 9 mois avant le diagnostic. Les moyennes (écarts-types) de la variation entre 9 et 6 mois (n=28 ; 18,9%), 6 et 3 mois (n=25 ; 16,9%), 3 mois et le diagnostic (n=48 ; 32,4%) sont respectivement de -2 (± 4.70) fL, -2,2 (± 4.05) fL et -5,3 (± 4.80) fL pour le VGM et de -0,5 (± 1.60) g/dL, -1 (± 1.41) g/dL et -1,9 (± 1.81) g/dL pour l'hémoglobine.

Conclusion : L'interprétation concomitante de la variation du VGM et de l'hémoglobine sur les explorations biologiques de suivi ambulatoire des patients pourrait permettre de mieux dépister une éventuelle carence martiale et d'en limiter ses conséquences physiopathologiques par une recherche et un traitement plus précoce de son étiologie.

Mot clé : Anémie ; carence en fer ; indices érythrocytaires.

ABSTRACT

Title: Evaluation of mean corpuscular volume variation for early ambulatory detection of iron deficiency anemia.

Context: In 2006, the iron deficiency prevalence in France was 15.6%. This is a major public health problem, because diagnosis is made at time of microcytic anemia, which requires an earliest ambulatory screening. Simultaneous analysis of mean corpuscular volume (MCV) and haemoglobin prior to the diagnosis of iron deficiency anemia may have interest as a predictive marker.

Objective: To compare the MCV, and haemoglobin variation before the diagnosis of iron deficiency anemia.

Method: We have conducted a retrospective, observational, descriptive, and multicenter study on biological data collected by 5 medical analysis laboratories from Bio Médi Qual Centre®. Included patients were over 50 years old with a confirmed diagnosis of iron deficiency anemia defined by: haemoglobin ≤ 10 g/dL, MCV ≤ 80 fL, ferritin < 30 μ g/L if patient were < 75 years and < 50 μ g/L if ≥ 75 years, and CRP < 20 mg/L with an anteriority of at least 2 biological investigations more than 3 months apart. Data were collected up to 24 months before the diagnosis.

Results: 148 patients were included in the study. Analysis of the MCV, and haemoglobin curves revealed a decrease from 9 months before diagnosis. The means variation (standard deviation) between 9 and 6 months (n=28; 18.9%), 6 and 3 months (n=25; 16.9%), 3 months and diagnosis (n=48; 32.4%) are respectively -2 (± 4.70) fL, -2.2 (± 4.05) fL and -5.3 (± 4.80) fL for MCV and -0.5 (± 1.60) g/dL, -1 (± 1.41) g/dL and -1.9 (± 1.81) g/dL for haemoglobin.

Conclusion: The simultaneous monitoring of MCV, and haemoglobin variation on the ambulatory biological investigations follow-up could improve the early screening of a possible iron deficiency and limit the physiopathological consequences by an earlier research of etiology and treatment.

Keyword: Anemia; Iron-Deficiency; Erythrocyte Indices.

SIGLES

CRP	Protéine C-Réactive
HAS	Haute Autorité de Santé
NFS	Numération Formule Sanguine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SNFGE	Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
VGM	Volume Globulaire Moyen

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	13
II. PATIENTS ET METHODES	15
A. Design de l'étude	15
B. Population et critères d'inclusion et d'exclusion	15
C. Recueil des données	15
D. Analyse de données	16
E. Cadre réglementaire	16
III. RESULTATS	17
A. Caractéristiques générales de la population	17
B. Description des données	18
C. Comparaison des variations entre les intervalles	20
IV. DISCUSSION	24
A. Principaux résultats	24
B. Sur la population	24
C. Sur la méthode	24
D. Sur les résultats	25
E. Sur une meilleure méthode	26
F. Perspectives	26
V. CONCLUSION	27
VI. BIBLIOGRAPHIE	28

I. INTRODUCTION

En 2010, environ un tiers de la population mondiale souffrait d'anémie dont 50% par carence martiale (1). L'étude réalisée par l'Étude Nationale Nutrition Santé en France en 2006 estimait la prévalence de la carence martiale dans la population générale à 15,6% (2). L'anémie est définie selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) par une diminution de l'hémoglobine inférieure à 12 g/dL pour les femmes (hors grossesse) et 13 g/dL pour les hommes (1,3).

Le fer joue un rôle primordial dans l'érythropoïèse. C'est un élément constitutif de l'hème, qui est associé aux molécules de globines pour former l'hémoglobine dans la moelle osseuse (4). L'hémoglobine représente 80% du stock en fer de l'organisme (5). Sa production nécessite environ vingt fois plus de fer que la quantité apportée par l'alimentation (4). En situation physiologique, ces besoins sont couverts par le recyclage du fer des érythrocytes sénescents phagocytés par les macrophages et redistribué à la moelle osseuse pour l'érythropoïèse (6).

La carence martiale est définie par un stock martial anormalement bas de l'organisme (4). L'épuisement du stock peut avoir plusieurs causes : un saignement chronique principalement du tube digestif, une malabsorption digestive, une augmentation des besoins ou une insuffisance d'apports alimentaires (4,7). L'examen biologique de référence, pour rechercher la carence martiale, repose sur le dosage de la ferritine sérique ($\leq 30 \mu\text{g/L}$), reflet du stock en fer de l'organisme (4). Au cours de la carence martiale, on observe tout d'abord une diminution des réserves en fer entraînant une diminution de la synthèse de l'hémoglobine. Par la suite, on observe le retentissement sur l'érythropoïèse par la diminution de la Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine, du Volume Globulaire Moyen puis secondairement apparaît l'anémie alors qualifiée de microcytaire, hypochrome et arégénérative (3).

Avant l'apparition de l'anémie, la carence martiale peut-être responsable de nombreux symptômes aspécifiques tels que l'asthénie, la dyspnée, les palpitations, les troubles neuro-cognitifs et thymiques, les troubles des phanères et autres atteintes dermatologiques, et le syndrome des jambes sans repos (3,8). Les caractéristiques cliniques de l'anémie ferriprive dépendent de la gravité de l'anémie, de l'âge, des comorbidités, de la chronicité et de la rapidité d'apparition. Dans certains cas, l'anémie est asymptomatique et est diagnostiquée de manière fortuite lors de la réalisation d'une prise de sang de contrôle (9).

Certains patients sont plus à risque de complications comme les personnes âgées, ceux présentant une néoplasie, une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale chronique (10,11). Chez les personnes âgées, l'anémie ferriprive est responsable : d'angor, de poussées d'insuffisance cardiaque, de troubles des fonctions supérieures, d'un risque de chutes et d'ostéopénie avec augmentation du risque fracturaire (10,12,13). Selon l'étude réalisée par Eisenstaedt *et al.* (13), l'anémie augmente le risque de mortalité de 1,60 chez la femme et 2,29 chez les hommes de plus de 85 ans. Parmi les patients souffrant d'insuffisances cardiaques, la carence martiale représente un tiers des cas, avec une majoration de la mortalité (8,14). Selon l'étude réalisée par Okonko *et al.* (15), les patients souffrant d'insuffisance cardiaque compliquée d'une anémie ferriprive présentaient un risque de décès deux fois plus élevé que ceux souffrant d'une carence en fer sans anémie et un risque de décès quatre fois plus élevé que les patients présentant un taux de fer normal, avec ou sans anémie.

Le traitement des carences martiales repose sur la supplémentation en fer associée à la prise en charge étiologique. Dans les cas les plus extrêmes, quand la concentration en hémoglobine

est inférieure à 7 g/dL ou 10 g/dL chez les patients présentant une mauvaise tolérance clinique ou une insuffisance coronarienne aigüe, le recours à la transfusion de concentrés érythrocytaires devient nécessaire (16). Ces transfusions surviennent pour la plupart dans le service d'accueil des urgences, elles pourraient être évitables en cas de prise en charge étiologique et thérapeutique plus précoce de la carence martiale. Dans un contexte de tension des stocks de la Banque Française du Sang et des conséquences médico-économiques d'une hospitalisation en urgence, c'est un vrai enjeu de santé publique.

Pour les patients de plus de 50 ans, la réalisation d'examens d'endoscopies digestives (fibroscopie œsogastroduodénale, coloscopie ou vidéo-capsule) sont nécessaires au bilan étiologique de la carence martiale et à la prise en charge précoce des cancers colorectaux (17–19). On dénombre chaque année plus de 1% des plus de 80 ans qui sont hospitalisés à cause d'un saignement gastro-intestinal (20). Selon l'étude de Nahon *et al.* (17) réalisée chez des patients de plus de 75 ans hospitalisés pour une anémie ferriprive, un saignement digestif a été retrouvé chez 68% d'entre eux.

Afin de limiter les complications liées à l'anémie ferriprive, la mise en place d'une méthode de dépistage plus précoce serait utile pour faciliter le repérage et le diagnostic des carences martiales avant le stade de l'anémie.

Le VGM diminuant précocement en cas de carence en fer (3), nous émettons l'hypothèse qu'il pourrait être un marqueur de dépistage avant l'anémie. La mise en évidence de cette diminution du VGM sur les explorations biologiques de routines avant le stade de l'anémie permettrait la réalisation d'un bilan étiologique, une intervention thérapeutique et limiterait les conséquences médico-économiques liées aux complications (transfusions, hospitalisations, etc.).

L'objectif principal de cette étude est de comparer l'évolution du VGM et de l'hémoglobine au cours du temps dans les 2 ans précédant l'apparition de l'anémie ferriprive.

II. PATIENTS ET METHODES

A. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle descriptive multicentrique sur des données biologiques recueillies entre 12/05/2020 et le 11/05/2022 par les laboratoires d'analyses médicales Bio Medi Qual Centre® avec comme critères de sélection les patients de 50 ans et plus ayant une concentration d'hémoglobine inférieure ou égale à 10 g/dL.

B. Population et critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients repérés étaient des patients ambulatoires, réalisant leurs explorations biologiques de soins courants dans les laboratoires Bio Medi Qual Centre®. Les patients inclus devaient avoir 50 ans ou plus et être diagnostiqués pour une anémie par carence martiale répondant aux critères suivants :

- Hémoglobine ≤ 10 g/dL
- VGM ≤ 80 fL
- Ferritine < 30 $\mu\text{g/L}$ si patient < 75 ans ou < 50 $\mu\text{g/L}$ si patient ≥ 75 ans
- Protéine C réactive (CRP) < 20 mg/L
- Avoir au moins deux antécédents Numération Formules Sanguines (NFS) à 3 mois d'intervalle

Ces seuils sont en accord avec la HAS pour la valeur du VGM (4) et de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) pour la ferritine (7). Selon l'étude de Guyatt *et al.* (21), 52,1% des cas d'anémie ferriprives avaient une concentration en hémoglobine inférieure à 10 g/dL. La concentration en hémoglobine a donc été choisie pour limiter les erreurs diagnostiques afin d'avoir la population la plus homogène possible sur l'étiologie ferriprive de l'anémie.

Les patients n'ayant pas un minimum de deux NFS antérieures, à 3 mois d'intervalle, avec une hémoglobine ≥ 10 g/dL étaient exclus de l'analyse finale de données. Ce critère d'exclusion se justifie par l'objectif de l'étude portant sur l'évolution du VGM et de l'hémoglobine avant l'apparition de l'anémie. Les patients connus des laboratoires pour être porteurs d'une hémoglobinopathie ont été exclus.

C. Recueil des données

Le recueil des données biologiques a été réalisé dans cinq laboratoires appartenant à Bio Medi Qual Centre® dans les villes de Buzançais, Vierzon, Bourges, Romorantin et Salbris qui appartiennent à la région Champagne berrichonne. Les données ont été extraites à partir du logiciel métier Hexalis®, Dedalus, France. Une première extraction automatisée de patients a été réalisée sur les critères : âge ≥ 50 ans et hémoglobine ≤ 10 g/dL puis les critères d'inclusion et d'exclusion ont été appliqués pour déterminer les patients éligibles. Les

variables recueillies étaient : l'âge, le sexe, l'hémoglobine, le VGM, la ferritine et la CRP ainsi que les dates de prélèvements. L'extraction des données a été réalisée sur les 5 ans précédents le diagnostic d'anémie ferriprive.

D. Analyse de données

Les variables du VGM et de l'hémoglobine ont été regroupées et analysées selon neuf périodes : M0, M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21, M24 correspondant respectivement au moment du diagnostic puis à 1 à 3 mois, 4 à 6 mois, 7 à 9 mois, 10 à 12 mois, 13 à 15 mois, 16 à 18 mois, 19 à 21 mois et 22 à 24 mois avant le diagnostic d'anémie ferriprive. Un seul prélèvement par patient a été inclus dans l'analyse finale et pour chaque période. Le choix a été fait sur celles qui correspondaient le plus à la tendance décroissante du VGM et de l'hémoglobine avant le stade d'anémie ferriprive afin d'éviter un artefact lié à un éventuel traitement transfusionnel.

Les données quantitatives ont été exprimées sous forme de moyennes et écarts-types (σ). L'analyse des résultats était descriptive par la comparaison des courbes d'évolution de la moyenne du VGM et de l'hémoglobine au cours des périodes. Pour l'analyse des variations du VGM et de l'hémoglobine par intervalles de 3 et 6 mois entre deux prélèvements, seuls les patients présentant des données biologiques avant-après ont été analysés afin de limiter le biais de confusion.

E. Cadre réglementaire

Cette étude ne comporte pas d'intervention sur la personne humaine et ne porte que sur des données anonymisées ne permettant pas l'identification des patients. Une information sur l'utilisation des données dans le cadre de la recherche a été affichée dans l'ensemble des laboratoires participant à l'étude. Il n'était donc pas nécessaire de faire une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Cette étude n'a bénéficié d'aucun financement extérieur.

III. RESULTATS

A. Caractéristiques générales de la population

Sur les 9386 patients identifiés avec les critères d'hémoglobine inférieure ou égale à 10 g/dL et un âge supérieur à 50 ans, 148 patients ont été inclus selon les critères d'inclusion (Figure 1). L'âge médian [1er quartile (Q1) - 3ème quartile (Q3)] des patients inclus au moment du diagnostic (n= 148) était de 77,5 [66-86] ans. Le sexe ratio (Homme/Femme) était de 0,61. La médiane de la ferritine était de 7,95 [4,70-11,42] µg/L pour les femmes et 9,30 [6,05-14,25] µg/L pour les hommes. La médiane [Q1-Q3] du VGM était comparable entre les deux sexes avec 75,2 [70,87-77,92] fL pour les femmes et 74,95 [71,42-77,92] fL pour les hommes. La médiane de l'hémoglobine était de 8,9 [7,8-9,6] g/dL pour les femmes et 8,5 [6,9-9,3] g/dL pour les hommes. (Tableau 1)

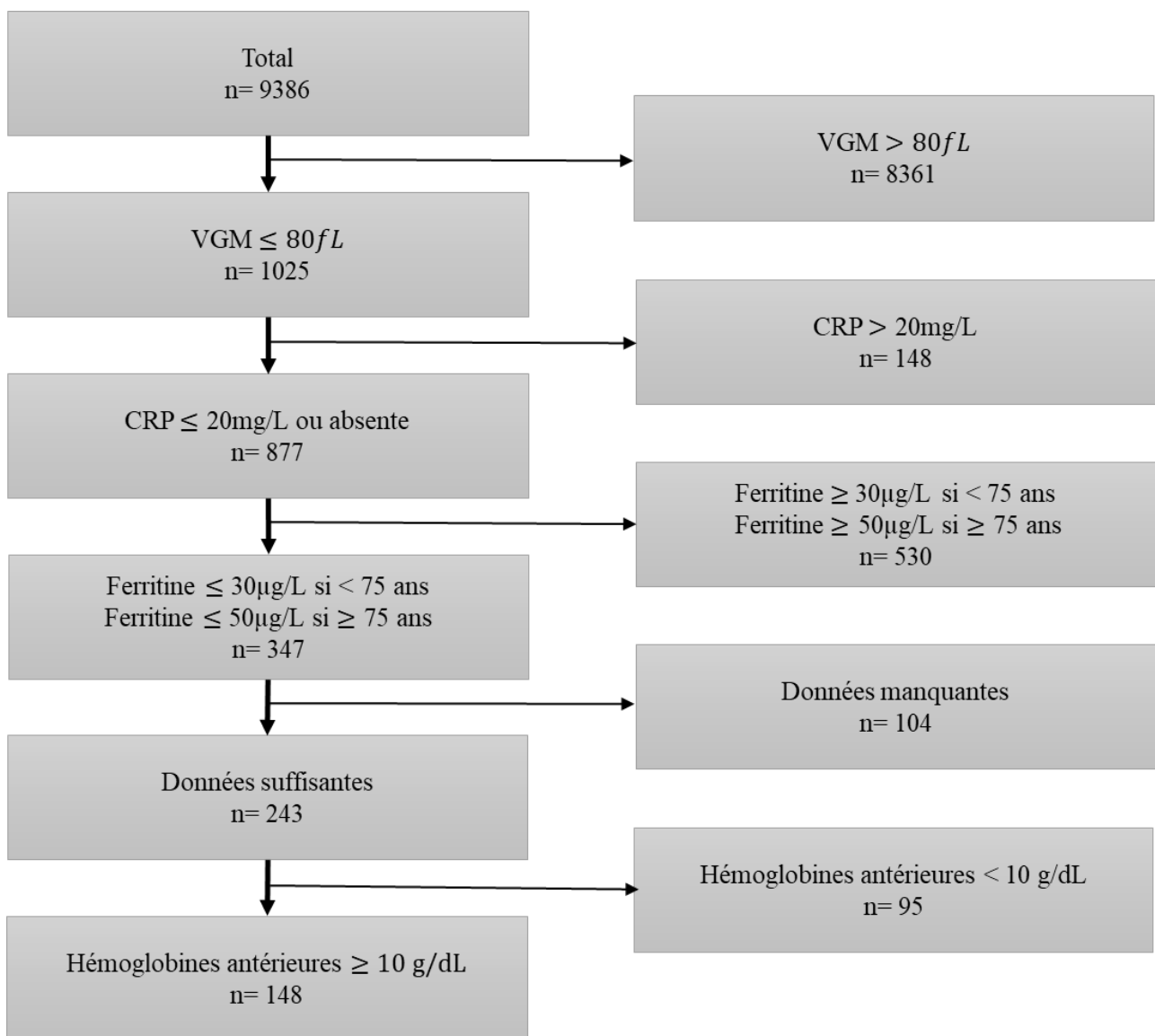


Figure 1 : Diagramme de flux

VGM : Volume Globulaire Moyen ; CRP : Protéine C-réactive.

	Homme	Femme	Total
Sexe n (%)	56 (37,8)	92 (62,2)	148 (100)
Age, médiane [Q1-Q3] (années)	74 [66-84]	80,5 [66-89,25]	78 [66-86]
Ferritine, médiane [Q1-Q3] (µg/L)	9,30 [6,05-14,25]	7,95 [4,70-11,42]	8 [5,35-12,1]
VGM, médiane [Q1-Q3] (fL)	74,95 [71,42-77,92]	75,2 [70,87-77,92]	75,2 [70,87-77,92]
Hémoglobine, médiane [Q1-Q3] (g/dL)	8,5 [6,9-9,3]	8,9 [7,8-9,6]	8,8 [7,55-9,5]

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.

VGM : Volume Globulaire Moyen ; n : nombre de patients.

B. Description des données

Le tableau 2 représente les moyennes et écarts-types des VGM et des hémoglobines dans leurs intervalles de 3 mois. On peut constater que l'hémoglobine moyenne entre le 24^{ème} et 12^{ème} mois avant le diagnostic se situe entre 12 et 13 g/dL. Durant les 6 derniers mois avant le diagnostic, la moyenne de l'hémoglobine diminue de 3,02 g/dL dont 0,75 g/dL entre 6 et 3 mois et 2.27 g/dL sur les 3 derniers mois pour arriver à 8,32 ($\pm$ 1,47) g/dL au diagnostic.

De vingt-quatre à neuf mois avant le diagnostic, les moyennes ($\pm\sigma$) du VGM fluctuent entre 84,56 ($\pm$ 6,79) fL et 89,30 ($\pm$ 6,49) fL soit de 4,74 fL. A partir du 9^{ème} mois, la moyenne ($\pm\sigma$) du VGM passe de 86,32 ($\pm$ 6,25) fL à 83,56 ($\pm$ 6,86) fL à 6 mois, puis à 80,94 ($\pm$ 6,09) fL à 3 mois et enfin à 73,97 ($\pm$ 4,68) fL au moment du diagnostic. La moyenne du VGM diminue de 12,35 fL contre 3,41 g/dL pour la moyenne de l'hémoglobine durant les neuf derniers mois.

Intervalles	M24	M21	M18	M15	M12	M9	M6	M3	M0
Patients (%)	43 (29,1)	39 (26,4)	54 (36,5)	52 (35,1)	64 (43,2)	69 (46,6)	58 (39,2)	48 (32,4)	148 (100)
Hémoglobine moyenne ($\pm \sigma$)	12,80 ($\pm 1,39$)	12,24 ($\pm 1,46$)	12,49 ($\pm 1,23$)	12,57 ($\pm 1,40$)	12,00 ($\pm 1,45$)	11,73 ($\pm 1,40$)	11,34 ($\pm 1,67$)	10,59 ($\pm 1,35$)	8,32 ($\pm 1,47$)
VGM moyen ($\pm \sigma$)	88,27 ($\pm 5,64$)	84,56 ($\pm 6,79$)	89,30 ($\pm 6,49$)	86,88 ($\pm 6,49$)	85,38 ($\pm 6,01$)	86,32 ($\pm 6,25$)	83,56 ($\pm 6,86$)	80,94 ($\pm 6,09$)	73,97 ($\pm 4,68$)

Tableau 2 : Moyenne et écart-type du volume globulaire moyen et de l'hémoglobine par intervalles de 3 mois dans les 2 ans précédents le diagnostic d'anémie ferriprive (M0).

VGM : Volume Globulaire Moyen ; $\pm \sigma$: écart-type ; M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21 et M24 correspondent respectivement à 1 à 3 mois, 4 à 6 mois, 7 à 9 mois, 10 à 12 mois, 13 à 15 mois, 16 à 18 mois, 19 à 21 mois et 22 à 24 mois avant le diagnostic d'anémie ferriprive.

La figure 2A est la représentation graphique des moyennes avec leur intervalle d'un écart-type de l'hémoglobine entre M24 et M0. Douze mois avant le diagnostic, l'hémoglobine moyenne ($\pm \sigma$) était de 12,0 ($\pm 1,45$) g/dL. La courbe décroît lentement jusqu'à M6 pour arriver à une moyenne ($\pm \sigma$) d'hémoglobine de 11,34 ($\pm 1,67$) g/dL soit une diminution de 0,64 g/dL. Puis la décroissance s'accélère entre six et trois mois avec une diminution de 0,75 g/dL et enfin nous observons une cassure nette de la courbe entre M3 et M0 qui correspond à une diminution de la moyenne de l'hémoglobine de 2,27 g/dL.

La figure 2B est la représentation graphique des moyennes avec leur intervalle d'un écart-type du VGM entre M24 et M0. Les valeurs restent relativement stables de M24 à M9 ce qui se voit graphiquement par une courbe restant autour de 85 fL. A partir de M9, la courbe suit une décroissance régulière jusqu'à M3. La moyenne du VGM diminue de 2,76 fL entre M9 et M6 puis de 2,62 fL entre M6 et M3 pour atteindre une valeur de 80,94 ($\pm 6,09$) fL. Durant les trois derniers mois, la courbe décroît beaucoup plus rapidement avec une diminution de la moyenne du VGM de 6.97 fL.



Figure 2 : Evolution des moyennes ($\pm$ écart-type) de l'hémoglobine (A) et du Volume Globulaire Moyen (B) dans les 2 ans précédant le diagnostic d'anémie ferriprive (M0).

VGM : Volume Globulaire Moyen ; $\pm\sigma$: écart-type ; M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21 et M24 correspondent respectivement à 1 à 3 mois, 4 à 6 mois, 7 à 9 mois, 10 à 12 mois, 13 à 15 mois, 16 à 18 mois, 19 à 21 mois et 22 à 24 mois avant le diagnostic d'anémie ferriprive.

C. Comparaison des variations entre les intervalles

Les figures 3 à 4 représentent les moyennes du VGM et de l'hémoglobine de l'ensemble des patients ayant des valeurs entre 2 intervalles de 3 et 6 mois. La figure 3A et 3B représente respectivement l'évolution de la moyenne de l'hémoglobine et du VGM par intervalles de 3 mois de M18 à M0.

On observe comparativement entre les figures 3A et 3B que la moyenne de l'hémoglobine entre M18 et M15 diminue de 12,8 ($\pm$ 1,5) à 12,3 ($\pm$ 1,4) g/dL alors que la moyenne du VGM diminue de 89,8 ($\pm$ 5,8) à 89,6 ($\pm$ 5,6) fL. Entre M15 et M9, la moyenne de l'hémoglobine reste stable dans chacun des intervalles alors que la moyenne du VGM diminue entre M15 et

M12 de 86,8 ($\pm 7,1$) à 85,5 ($\pm 5,5$) fL et entre M12 et M9 de 85,5 ($\pm 5,7$) à 85 ($\pm 6,1$) fL. Entre M9 et M6, la moyenne ($\pm\sigma$) de l'hémoglobine diminue de 11,6 ($\pm 1,24$) à 11,1 ($\pm 1,92$) g/dL alors que la moyenne du VGM diminue de 86,3 ($\pm 6,64$) à 84,3 ($\pm 6,76$) fL. Entre M6 et M3 les résultats biologiques montrent une diminution de la moyenne de l'hémoglobine de 12,1 ($\pm 1,3$) à 11,1 ($\pm 1,5$) g/dL contre une diminution de 86,2 ($\pm 4,7$) à 84 ($\pm 5,6$) fL pour la moyenne du VGM. Durant les 3 derniers mois, la moyenne de l'hémoglobine diminue de 10,6 ($\pm 1,3$) à 8,7 ($\pm 1,3$) g/dL contre une diminution de la moyenne du VGM de 80,9 ($\pm 6,1$) à 75,6 ($\pm 3,8$) fL.

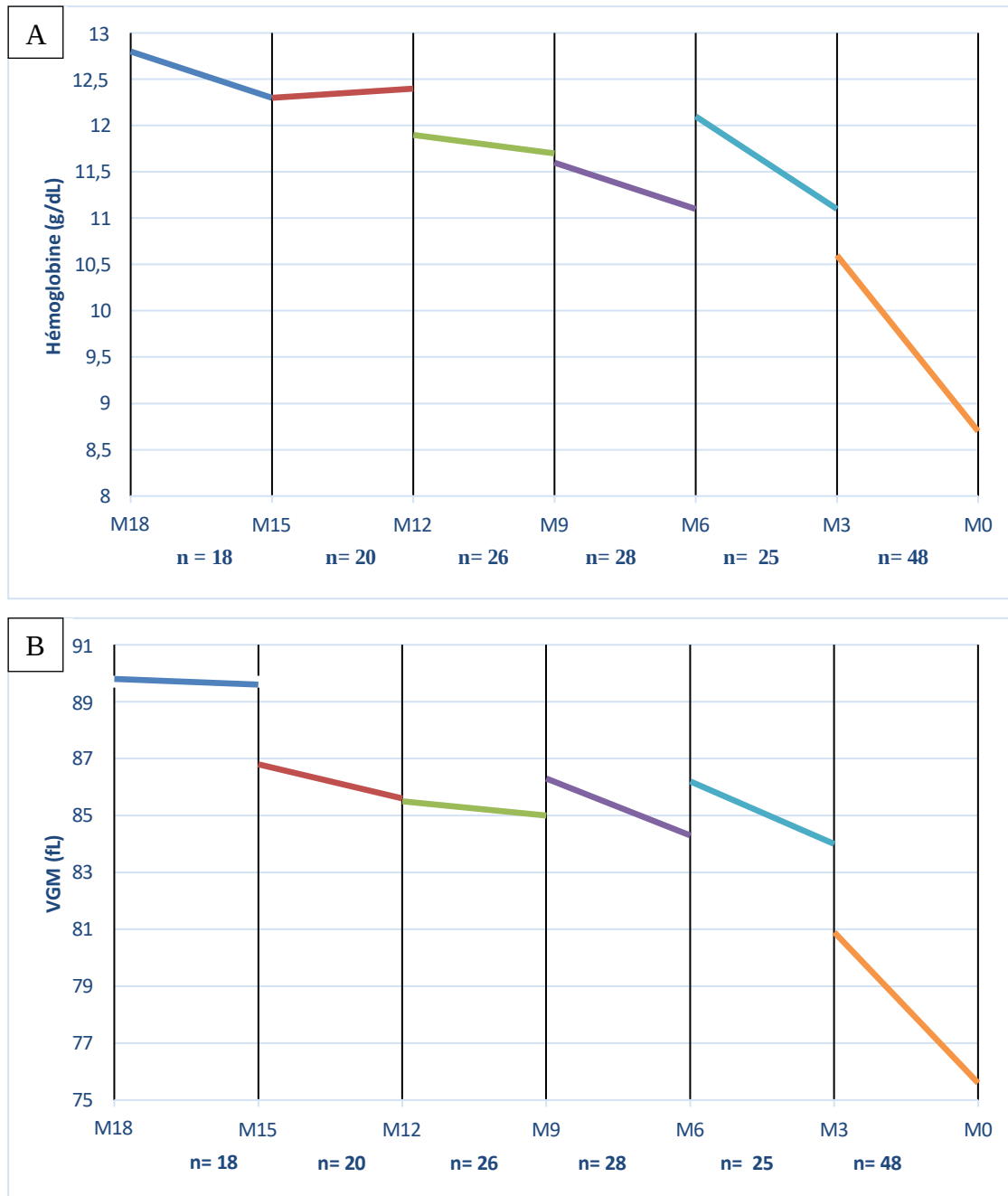


Figure 3 : Evolution des moyennes ($\pm$ écart-type) par intervalle de 3 mois de l'hémoglobine (A) et du Volume Globulaire Moyen (B) dans les 18 mois précédant le diagnostic d'anémie ferriprive (M0).

VGM : Volume Globulaire Moyen ; $\pm\sigma$: écart-type ; M3, M6, M9, M12, M15 et M18 correspondent respectivement à 1 à 3 mois, 4 à 6 mois, 7 à 9 mois, 10 à 12 mois, 13 à 15 mois, 16 à 18 mois avant le diagnostic d'anémie ferriprive.

Les figure 4A et 4B représentent respectivement l'évolution de la moyenne de l'hémoglobine et du VGM par intervalles de 6 mois de M18 à M0.

On observe comparativement entre les figures 4A et 4B que, entre M18 et M12, la moyenne de l'hémoglobine diminue de $12,5 (\pm 0,8)$ à $12,0 (\pm 1,1)$ g/dL alors que la moyenne du VGM diminue de $88,6 (\pm 7,6)$ à $86,6 (\pm 6,1)$ fL. Entre M12 et M6 mois, la moyenne de l'hémoglobine diminue de $12,3 (\pm 1,5)$ à $11,3 (\pm 1,8)$ g/dL alors que la moyenne du VGM diminue de $85,7 (\pm 6,3)$ à $82,5 (\pm 7,3)$ fL. Sur les 6 derniers mois, les résultats montrent une diminution de la moyenne de l'hémoglobine de $11,3 (\pm 1,7)$ à $8,5 (\pm 1,3)$ g/dL contre une diminution de la moyenne du VGM de $83,6 (\pm 6,9)$ à $75,2 (\pm 4,1)$ fL.

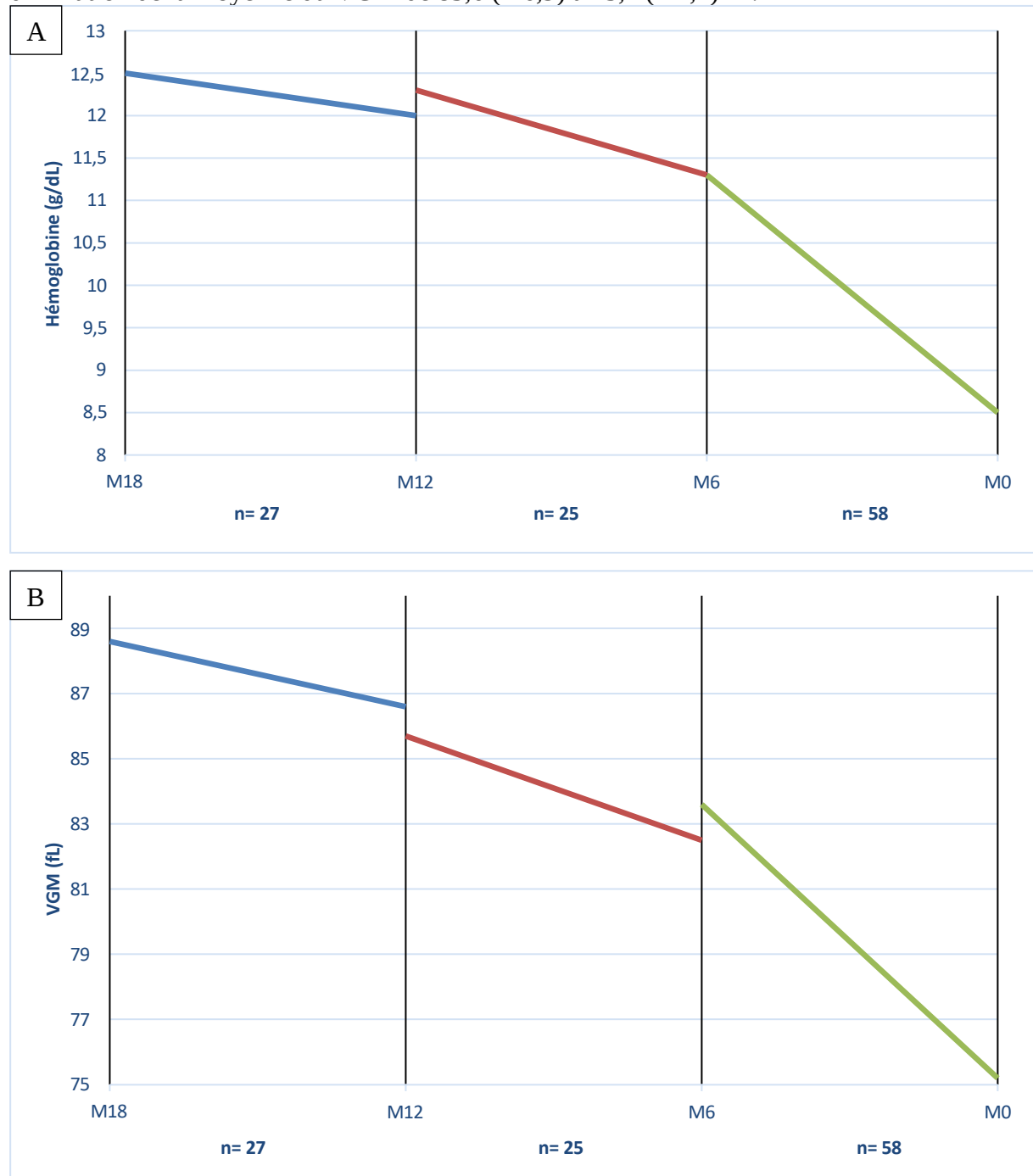


Figure 4 : Evolution des moyennes ($\pm$ écart-type) entre chaque intervalle de l'hémoglobine (A) et du Volume Globulaire Moyen (B) dans les 18 mois précédant le diagnostic d'anémie ferriprive (M0).

VGM : Volume Globulaire Moyen ; $\pm\sigma$: écart-type ; M6, M12, et M18 correspondent respectivement de 0 à 6 mois, 6 à 12 mois, 12 à 18 mois avant le diagnostic d'anémie ferriprive.

Le tableau 3 représente les moyennes et écarts-types des variations du VGM et de l'hémoglobine par intervalles de 3 et 6 mois. Entre M9 et M6, la moyenne ($\pm \sigma$) de la variation du VGM est de -2,0 ($\pm 4,7$) fL contre -0,5 ($\pm 1,6$) g/dL pour l'hémoglobine pour 28 (18,9%) patients. Entre M6 et M3, -2,2 ($\pm 4,0$) fL pour le VGM contre -1,0 ($\pm 1,4$) g/dL pour l'hémoglobine pour 25 (16,9%) patients. Sur les 3 derniers mois, -5,3 ($\pm 4,8$) fL pour le VGM contre -1,9 ($\pm 1,8$) g/dL pour l'hémoglobine pour 48 (32,4%) patients. Entre M12 et M6, -3,2 ($\pm 5,9$) fL pour le VGM contre -1,0 ($\pm 1,8$) g/dL pour 25 (16,9%) patients. Sur les 6 derniers mois, -8,4 ($\pm 5,6$) fL pour le VGM contre -2,8 ($\pm 2,0$) g/dL pour 58 (39,2%) patients.

Intervalles	M18-M15	M15-M12	M12-M9	M9-M6	M6-M3	M3-M0	M18-M12	M12-M6	M6-M0
Patients (%)	18 (12,2)	20 (13,5)	26 (17,6)	28 (18,9)	25 (16,9)	48 (32,4)	27 (18,2)	25 (16,9)	58 (39,2)
Moyenne des variations de l'hémoglobine ($\pm \sigma$)	-0,5 ($\pm 0,9$)	+0,1 ($\pm 1,1$)	-0,2 ($\pm 1,0$)	-0,5 ($\pm 1,6$)	-1,0 ($\pm 1,4$)	-1,9 ($\pm 1,8$)	-0,5 ($\pm 1,5$)	-1,0 ($\pm 1,8$)	-2,8 ($\pm 2,0$)
Moyenne des variations du VGM ($\pm \sigma$)	-0,2 ($\pm 4,1$)	-1,2 ($\pm 4,8$)	-0,5 ($\pm 3,0$)	-2,0 ($\pm 4,7$)	-2,2 ($\pm 4,0$)	-5,3 ($\pm 4,8$)	-2,0 ($\pm 4,3$)	-3,2 ($\pm 5,9$)	-8,4 ($\pm 5,6$)

Tableau 3 : Moyennes et écarts-types des variations de l'hémoglobine et du VGM par intervalles de 3 et 6 mois.

VGM : Volume Globulaire Moyen ; $\pm \sigma$: écart-type ; M3, M6, M9, M12, M15 et M18 correspondent respectivement à 1 à 3 mois, 4 à 6 mois, 7 à 9 mois, 10 à 12 mois, 13 à 15 mois, 16 à 18 mois avant le diagnostic d'anémie ferriprive.

IV. DISCUSSION

A. Principaux résultats

Notre étude a montré que le VGM et l'hémoglobine diminuent progressivement à partir du 9^{ème} mois avant le diagnostic d'anémie ferriprive avec une diminution plus rapide des paramètres biologiques durant les trois derniers mois.

Cette étude n'a pas pu démontrer que le VGM diminuait avant l'hémoglobine dans le contexte d'une carence martiale. Cette diminution des paramètres biologiques se fait conjointement avec un VGM qui tend à diminuer plus rapidement que l'hémoglobine.

B. Sur la population

Dans notre étude, l'âge moyen ($\pm\sigma$) au moment du diagnostic d'anémie ferriprive était de 75.6 (± 13.36) ans contre 79.7 (± 7.62) ans dans l'étude de Guyatt *et al.* (21) qui étudiait la ferritine comme marqueur biologique d'anémie ferriprive chez les plus de 65 ans. Notre moyenne d'âge de l'étude est plus faible en raison du choix de sélectionner les patients de plus de 50 ans.

Dans les études de Guyatt *et al.* et Jolobe *et al.* (21,22), le sexe ratio (Homme/Femme) était respectivement de 0,41 et 0,85 dans une population de plus de 65 ans contre 0.61 dans notre étude. Ces ratios discordants peuvent s'interpréter par le fait que chez les patients de plus de 50 ans, l'anémie ferriprive peut toucher aussi bien les hommes que les femmes ménopausées car l'anémie provient le plus souvent d'un saignement du tractus digestif (3).

C. Sur la méthode

Parmi nos critères d'inclusions, nous avons utilisé une CRP < 20 mg/L associée à une ferritine correspondant aux normes standard de la SNFGE (7). De ce fait nous avons probablement inclus des anémies mixtes car selon l'article Berthou *et al.* (19), l'utilisation de la ferritine s'interprète avec une valeur de la CRP inférieure à 5 mg/L afin d'éviter une ferritinémie augmentée malgré un stock de fer bas. Selon l'étude de Gavazzi *et al.* (6), une ferritine inférieure à 30 µg/L suffit à elle-seule pour diagnostiquer 90 à 100% des carences martiales absolues. Malgré une tolérance de CRP > 5 mg/L, nous avons gardé la variable CRP < 20 mg/L pour limiter les anémies microcytaires mixtes avec un impact d'un syndrome inflammatoire très élevé qui pourrait être plus important que la carence martiale elle-même (3).

Nous avons réalisé un biais de sélection lié au recueil des données biologiques comprises dans le même intervalle. Une seule antériorité biologique a été sélectionnée par patient pour chaque intervalle selon une tendance décroissante. De ce fait, certaines différences entre le VGM et l'hémoglobine n'ont pu être analysées contribuant à la réalisation de courbes artificiellement faussées et à des résultats non représentatifs de notre population d'étude.

Dans notre étude, tous les bilans biologiques ont été réalisés par le même plateau technique disposant des mêmes automates d'analyses limitant ainsi la variation de 5 à 12% du dosage de la ferritine selon l'étude de Gavazzi *et al.* (6). Ces automates étaient comparables au sein des différents laboratoires (comparabilité réalisée grâce aux évaluations externes de la qualité, Probiqual) limitant ainsi un biais de mesure.

D. Sur les résultats

Limites de cette étude :

En réalisant cette étude, nous nous attendions à observer que le VGM diminuait plus précocement et plus rapidement que l'hémoglobine comme décrit dans l'article de Cook *et al.* (23). Devant un faible nombre de patients, la présence de données biologiques manquantes entre les différents intervalles et l'hétérogénéité des variations de VGM avec des écarts-types élevés (tableau 3), il est donc difficile de valider notre hypothèse.

Points forts de cette étude :

Le recueil des données a été réalisé dans des laboratoires de la région Champagne berrichonne, ce qui a limité les données biologiques pouvant être altérées par les hémoglobinopathies car la prévalence est plus faible dans cette population.

La comparaison entre les intervalles de 3 et 6 mois du tableau 3 retrouve des valeurs de variation de l'hémoglobine et du VGM similaires. Ces résultats sont en faveur d'une homogénéité des variations de l'hémoglobine et du VGM entre les différents intervalles analysés. Ainsi sur les mêmes périodes, la variation du VGM est plus rapide que celle de l'hémoglobine.

Les moyennes ($\pm\sigma$) du VGM entre M24 et M18 avant le diagnostic, fluctuent irrégulièrement entre 84,56 ($\pm 6,79$) fL et 89,30 ($\pm 6,49$) fL soit une variation de 4.74 fL. Cette différence peut être interprétée comme une variation physiologique mais elle peut être également sujette à une variation due à l'incertitude de mesure (24). En raison de cette variation, nous avons réalisé les figures 3 et 4 à partir de M18 jusqu'à M0.

Dans le tableau 2, on peut constater que l'hémoglobine moyenne entre M24 et M12 avant le diagnostic, diminue de 12,8 ($\pm 1,39$) à 12 ($\pm 1,45$) g/dL, soit une concentration en hémoglobine correspondant aux normes standard de l'OMS (1). La moyenne du VGM reste dans les normes biologiques également, elle diminue de 88.27 (± 5.64) à 85.38 (± 6.01) fL. Devant ce tableau avec une valeur de l'hémoglobine subnormale et une faible diminution du VGM, le médecin prescripteur peut ne pas y prêter attention.

Notre étude a montré une diminution simultanée du VGM et de l'hémoglobine, à l'inverse de l'étude de Archer *et al.* (25) dans laquelle il est décrit que le VGM diminuait qu'à partir d'une concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 11 g/dL. Entre M12 et M3 (tableau 3), la moyenne de la variation du VGM entre les intervalles de 3 mois est de -4,7 fL contre -1,7 g/dL pour l'hémoglobine. Cette variation survient avant le diagnostic et donc avant que l'hémoglobine soit en dessous de 10 g/dL.

Entre M3 et M0, la moyenne ($\pm\sigma$) de l'hémoglobine baisse rapidement de 1,9 ($\pm 1,8$) g/dL contre 5,3 ($\pm 4,8$) fL pour le VGM pour 48 (32,4%) patients. Cette chute rapide des paramètres biologiques correspond à la dernière étape de la carence martiale entraînant par la suite l'anémie microcytaire hypochrome et arégénérative (3).

E. Sur une meilleure méthode

Afin de réaliser une étude plus adaptée, le choix d'une cohorte prospective nous permettrait de limiter les données biologiques manquantes permettant ainsi d'augmenter le niveau de preuve de l'étude. Pour réaliser une étude prenant en compte l'ensemble des adultes de la patientèle de médecine générale, nous pourrions réaliser une étude de cohorte longitudinale chez les patients de plus de 18 ans avec la réalisation d'une exploration biologique tous les trois mois. Le choix de recueillir les données chez les plus de 18 ans permettrait l'obtention d'informations chez les femmes en âge de procréer. La carence martiale touche principalement les femmes jeunes en raison des origines gynécologiques. L'estimation des réserves faibles en fer (ferritine inférieure à 30 µg/L) chez la femme en âge de procréer est de 25.5% (26).

Les inclusions des patients se feraient par les médecins généralistes. Les critères d'inclusion seraient tous les patients de plus de 18 ans, volontaires pour participer à cette étude. Les critères d'exclusion seraient : des antécédents d'anémie ou une anémie en cours de supplémentation, une hémopathie, une hémoglobinopathie, une alcoolisation chronique, une insuffisance rénale modérée à sévère et une insuffisance cardiaque aiguë.

L'estimation du nombre de patients nécessaire pourra s'effectuer en utilisant d'une part l'incidence de la carence martiale, d'autre part en fixant la puissance recherchée en fonction du risque bêta et du risque alpha de 5%. Pour finir il faudra prendre en compte le nombre de critères d'appariement des résultats.

Les explorations biologiques comprendraient une NFS, une créatinine afin d'éliminer une insuffisance rénale, une ferritine, une CRP et le dosage des vitamines B9 et B12 afin d'éliminer une anémie mixte (22). S'il existe un syndrome inflammatoire lors de l'analyse sanguine, un complément biologique serait réalisé comprenant le coefficient de saturation de la transferrine afin de permettre d'affirmer ou non la carence martiale (6,27,28).

L'étude consisterait ensuite à recueillir toutes ces données et les apparier selon le genre, l'âge, le milieu socioéconomique (carence plus fréquente en cas de niveau socio-économique bas) (29), et les origines ethniques (risques d'hémoglobinopathies) (4).

On pourrait ensuite évaluer la précocité de la variation du VGM par rapport à l'apparition de l'anémie entre ces différentes catégories et comparer les groupes présentant une carence martiale de ceux n'en présentant pas.

La découverte d'une anémie chez un patient aurait pour conséquence un arrêt de l'étude et une prise en charge étiologique et thérapeutique.

F. Perspectives

Une meilleure observation de la variation du VGM et de la concentration de l'hémoglobine dans la pratique courante des médecins généralistes pourrait selon notre étude, prévenir l'apparition d'une anémie dans le cas d'une carence martiale et éviter le stade transfusionnel. Cette observation est possible uniquement chez les patients ayant un suivi régulier (tous les 6 mois minimum).

Cette pratique pourrait être un critère de dépistage et permettrait un diagnostic étiologique ainsi qu'une prise en charge plus précoce, ce qui limiterait les conséquences médico-économiques.

Une supplémentation rapide améliorerait également la qualité de vie des patients symptomatiques en diminuant l'asthénie, les troubles de la concentration et les risques de chutes chez les personnes âgées (3,12,25).

Dans l'anémie ferriprive, le mode d'installation progressif permet une adaptation hémodynamique du patient ce qui entraîne une bonne tolérance clinique (30). Dans cette situation, une transfusion en urgence n'est pas forcément nécessaire. L'alternative de supplémenter par du fer oral ou par voie injectable, en cas d'intolérance majeure au traitement oral ou en cas de mauvaise absorption, permettrait une alternative à la transfusion non négligeable pour certains patients (8,31).

V. CONCLUSION

Cette étude met en évidence que le VGM et l'hémoglobine commencent à diminuer entre 24 et 12 mois avant le diagnostic d'anémie ferriprive tout en restant dans les normes biologiques standards. Durant les 9 derniers mois avant que l'hémoglobine soit sous le seuil de 10 g/dL, la moyenne de la variation du VGM est de -4,7 fL contre -1,7 g/dL pour l'hémoglobine. Cette diminution des paramètres biologiques pourrait nous permettre de dépister un déficit en fer plus précocement. Une étude de cohorte longitudinale à plus grande échelle permettrait de réaliser une analyse plus précise des variations d'hémoglobine et du VGM. Dans la pratique courante des médecins généralistes, la réception des examens biologiques dans la boîte mail sécurisée ainsi que certains logiciels médicaux ne permettent pas de comparer la variation de l'hémoglobine et du VGM car les antécédents ne sont pas intégrés. L'amélioration de ces outils et une meilleure sensibilisation des médecins généralistes pourraient permettre d'améliorer le dépistage de la carence martiale.

VI. BIBLIOGRAPHIE

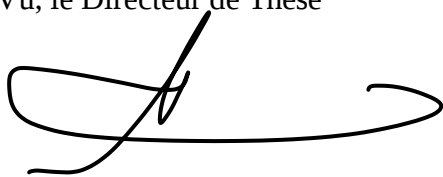
1. De Benoist B, World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 of: WHO Global Database of anaemia [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2008 [cited 2021 Feb 25]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf
2. SPF. Étude nationale nutrition santé, ENNS, 2006. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS) [Internet]. [cited 2021 Feb 25]. Available from: [/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/etude-nationale-nutrition-sante-enns-2006.-situation-nutritionnelle-en-france-en-2006-selon-les-indicateurs-d-objectif-et-les-reperes-du-programm](#)
3. Espanel C, Kafando E, Hérault B, Petit A, Herault O, Binet C. [Iron deficiency anaemia: clinical presentation, biological diagnosis and management]. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang*. 2007 May;14(1):21–4.
4. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer - Rapport d'évaluation [Internet]. [cited 2022 Aug 6]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1051506/fr/choix-des-examens-du-metabolisme-du-fer-en-cas-de-suspicion-de-carence-en-fer-rapport-d-evaluation
5. Bauduer F. Anémies par troubles du métabolisme du fer. EM-Consulte [Internet]. [cited 2022 Sep 7]; Available from: https://www.em-consulte.com/article/201182/auto_evaluation/anemies-par-troubles-du-metabolisme-du-fer
6. Gavazzi G. Iron metabolism: pathophysiology and biomarkers in elderly population. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement*. 2014 Jun;12(S2):5–10.
7. Rouillon, Jean-Michel, Nahon, Stéphane. Prise en charge de l'anémie ferriprive | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépto-gastroentérologie et d'oncologie digestive. SNFGE. 2018;2.
8. Guendouz S. Les conséquences de la carence martiale au-delà de l'anémie. *Hépto-Gastro Oncol Dig*. 2018 May 1;25(5):461–7.
9. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet Lond Engl*. 2016 Feb 27;387(10021):907–16.
10. Serraj K, Federici L, Kaltenbach G, Andrès E. Anémies carentielles du sujet âgé. *Presse Médicale*. 2008 Sep 1;37(9):1319–26.
11. Cases A, Puchades MJ, de Sequera P, Quiroga B, Martin-Rodriguez L, Gorriz JL, et al. Iron replacement therapy in the management of anaemia in non-dialysis chronic renal failure patients: Perspective of the Spanish Nephrology Society Anaemia Group. *Nefrologia*. 2021 Apr;41(2):123–36.
12. Clair E, Nahon S. Prise en charge de l'anémie ferriprive chez la personne âgée. FMC- HGE

[Internet]. [cited 2022 Sep 6]; Available from: <https://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/prise-en-charge-de-lanemie-ferriprive-chez-la-personne-agee/>

13. Eisenstaedt R, Penninx BWJH, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev.* 2006 Jul;20(4):213–26.
14. Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC Heart Fail.* 2020 Oct;7(5):2007–11.
15. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Sep 13;58(12):1241–51.
16. Afssaps. [Transfusion of homologous red cells: products, indications and alternatives]. *Therapie.* 2004 Jun;59(3):349–73.
17. Nahon S, Lahmek P, Aras N, Poupardin C, Lesgourgues B, Macaigne G, et al. Management and predictors of early mortality in elderly patients with iron deficiency anemia: a prospective study of 111 patients. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2007 Feb 1;31(2):169–74.
18. Hermine O. La carence martiale, un vieux sujet réactualisé. *Hépatogastro Oncol Dig.* 2014 Nov 1;21(9):784–5.
19. Berthou C, Bagacean C, Eveillard JR. La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine n’a pas tout dit. *Hématologie.* 2018 Sep 1;24(5):316–30.
20. Yachimski PS, Friedman LS. Gastrointestinal bleeding in the elderly. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008 Feb;5(2):80–93.
21. Guyatt GH, Patterson C, Ali M, Singer J, Levine M, Turpie I, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med.* 1990 Mar;88(3):205–9.
22. Jolobe OM. Prevalence of hypochromia (without microcytosis) vs microcytosis (without hypochromia) in iron deficiency. *Clin Lab Haematol.* 2000 Apr;22(2):79–80.
23. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005 Jun;18(2):319–32.
24. Godon A, Genevieve F, Marteau-Tessier A, Zandecki M. [Automated hematology analysers and spurious counts Part 3. Haemoglobin, red blood cells, cell count and indices, reticulocytes]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2012 Apr;70(2):155–68.
25. Archer NM, Brugnara C. Diagnosis of iron-deficient states. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(5):256–72.
26. Castetbon K, Vernay M, Malon A, Salanave B, Deschamps V, Roudier C, et al. Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006-2007). *Br J Nutr.* 2009 Sep;102(5):733–43.
27. Le Petitcorps H, Monti A, Pautas É. [Iron deficiency in elderly patients: use of biomarkers]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2015 Dec;73(6):639–42.

28. Cacoub P, Vandewalle C, Peoc'h K. Utilisation du coefficient de saturation de la transferrine comme critère diagnostique de la carence martiale (CM) : revue systématique. *Rev Médecine Interne*. 2019 Dec;40:A42–3.
29. Archived: Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control [Internet]. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/iron-children-6to23--archived-iron-deficiency-anaemia-assessment-prevention-and-control>
30. Díaz MQ, Borobia AM, García Erce JA, Maroun-Eid C, Fabra S, Carcas A, et al. Appropriate use of red blood cell transfusion in emergency departments: a study in five emergency departments. *Blood Transfus Trasfus Sanguie*. 2017 May;15(3):199–206.
31. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1664–72.

Vu, le Directeur de Thèse

A stylized, handwritten signature in black ink, featuring a large, sweeping loop and a sharp, upward-pointing stroke.

Vu, le Co-directeur de Thèse

Docteur Matthieu COULONGEAT

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of fluid, connected strokes that form a recognizable name.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de
Tours Tours, le

Lara Kévin

33 pages – 3 tableaux – 4 figures

Résumé :

Contexte : En 2006, la prévalence de la carence martiale en France était de 15.6%. C'est un problème de santé publique majeur surtout que le diagnostic se fait bien souvent au stade d'anémie microcytaire ce qui nécessite un dépistage ambulatoire le plus précoce possible. L'étude concomitante du volume globulaire moyen (VGM) et de l'hémoglobine avant le diagnostic d'anémie ferriprive permettrait d'évaluer son intérêt comme marqueur prédictif. **Objectif :** Comparer l'évolution du VGM et de l'hémoglobine au cours du temps avant l'apparition de l'anémie ferriprive. **Méthode :** Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle, descriptive et multicentrique sur des données biologiques recueillies par les laboratoires d'analyses médicales Bio Médi Qual Centre® (n=5). Les patients inclus avaient >50 ans avec un diagnostic confirmé d'anémie par carence martiale défini par : hémoglobine ≤ 10 g/dL, VGM ≤ 80 fL, ferritine < 30 μ g/L si patient < 75 ans et < 50 μ g/L si ≥ 75 ans et une CRP < 20 mg/L avec une antériorité d'au moins 2 explorations à plus de 3 mois d'intervalle. Les données ont été recueillies jusqu'à une antériorité de 24 mois avant les diagnostics. **Résultats :** 148 patients remplissaient les critères d'inclusion. L'analyse des courbes de VGM et d'hémoglobine retrouve un infléchissement à partir de 9 mois avant le diagnostic. Les moyennes (écart-type) de la variation entre 9 et 6 mois (n=28 ; 18,9%), 6 et 3 mois (n=25 ; 16,9%), 3 mois et le diagnostic (n=48 ; 32,4%) sont respectivement de -2 (± 4.70) fL, -2,2 (± 4.05) fL et -5,3 (± 4.80) fL pour le VGM et de -0,5 (± 1.60) g/dL, -1 (± 1.41) g/dL et -1,9 (± 1.81) g/dL pour l'hémoglobine. **Conclusion :** L'interprétation concomitante de la variation du VGM et de l'hémoglobine sur les explorations biologiques de suivi ambulatoire des patients pourrait permettre de mieux dépister une éventuelle carence martiale et d'en limiter ses conséquences physiopathologiques par une recherche et un traitement plus précoce de son étiologie.

Mots clés : Anémie ; carence en fer ; indices érythrocytaires.

Jury :

Président du Jury :	Professeur Yves GRUEL
Directeur de thèse :	Docteur Claire ESPANEL
Co-directeur de thèse :	Docteur Matthieu COULONGEAT
Membres du Jury :	Docteur Boris SAMKO
	Docteur Christophe RUIZ

Date de soutenance : 12 octobre 2022